

비스테로이드 항염제

영남대학교 의과대학 내과학교실

이 충 기

Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs

Choong Ki Lee

*Department of Internal Medicine
College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea*

- Abstract -

Inhibition of cyclooxygenase(COX), and thus prevention of the formation of prostaglandins, provided a unifying explanation of the therapeutic and toxic actions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs). Recently, the discovery of the two isoforms of COX was made by molecular biologists studying neoplastic transformation in chick embryo cells. The constitutive enzyme, COX-1, is obviously responsible for the production of prostaglandins involved in housekeeping functions such as maintenance of integrity of the gastric mucosa, renal blood flow and platelet aggregation. The inducible form of COX (COX-2) is responsible for the formation of prostaglandins that pathologically affects inflammation, pain and fever.

Clearly, all the experimental and clinical data support the hypothesis that the beneficial effects of NSAIDs are due to inhibition of the COX-2 enzyme, whereas the gastrotoxicity is due to inhibition of COX-1. The COX-2/COX-1 ratios of the NSAIDs in common use have been measured and compared with epidemiological data on their side effects.

There is little evidence to suggest that one NSAID is clearly more effective than another. But substantial individual variability is present with respect to the pharmacology and pharmacokinetics of these drugs; therefore it is essential to adjust the dosage and choose specific drug to the patient's response.

Key Words: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Prostaglandin, COX-1, COX-2

서 론

비스테로이드 항염제(이하 NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs)는 염증으로 인한 증상이나 징후를 감소시키는 약으로서 현재 전 세계에서 가장 많이 사용되고 있는 약물이다.

NSAIDs는 항염효과가 중심이 되는 작용이기 때문에 일반적으로 관절염에 주로 사용되고 있지만 그 이외에도 진통, 해열, 항프로스타글란딘 효과가 있어 급·만성의 통증이나 해열, 자궁 경련(uterine cramp) 등에 사용하고, 심지어 소아에서는 폐동맥 개존증의 치료에 이용되기도 한다.

NSAIDs 계열의 최초의 약물은 salicylic acid 와 aspirin으로 19 세기에 합성되었고, 1949년에는 aspirin의 첫 유도체인 phenylbutazone이 개발되었는데, 탁월한 항염효과가 있다고 증명된 glucocorticoid(1946년)와 구별하기 위하여 이때부터 처음으로 NSAIDs라는 용어를 쓰게 되었다(Dudley-Hart와 Huskisson, 1984). 1965년 indomethacin 이 사용된 이후 수많은 NSAIDs가 개발되어 사용중이며 우리 나라에서도 다양한 상품명으로 백 여가지 이상이 시판되고 있다. 최근에는 프로스타글란딘을 합성하는데 관여하는 효소인 cyclooxygenase(이하 COX)에는 2개의 이성체가 있다는 것이 밝혀졌고(Vane과 Boting, 1995), 이에 따라 염증 조직에서 유도되는 효소만을 선택적으로 억제하는 COX-2

선택 억제제가 개발되어 사용중이다.

각각의 NSAIDs는 기본적으로 그 작용기전이 같아서 비슷한 효과와 유사한 부작용을 가진다. 관절염의 원인에 따라, 어떤 NSAIDs는 다른 약제에 비해 더 나은 효과를 가진다는 보고가 있으나 근거가 불확실하며, 같은 NSAIDs라도 개인적인 반응의 차이가 훨씬 더 크다. 한편 장기간 약제사용이 필요한 류마티스 질환에서는 약으로 인한 부작용의 가능성이 크기 때문에 부작용의 정도가 약제 선택에 더 중요한 요인이 되기도 한다. 따라서 NSAIDs를 사용할 때는 의사의 개인적인 경험을 토대로 처방하되, 지금까지의 여러 연구를 통해 알려진 개개 약물에 대한 부작용의 역학적 결과를 고려하여 부작용을 최소화하도록 노력하는 것이 중요하다.

NSAIDs의 분류

NSAIDs는 대부분 유기산의 구조를 가지며 낮은 pKa를 가지므로 pH가 낮은 염증조직에서 장시간 고농도로 분포 할 수 있다(Bruner과 Graft, 1978). NSAIDs는 화학적 구조에 따라 크게 2가지, 세분하여 6-8가지로 분류하며 또한 약물의 반감기에 따라 장기작용(long acting)과 단기작용(short acting) NSAIDs로 분류하기도 한다(Klippel과 Dieppe, 1997). 화학적 구조에 따른 분류는 그림 1과 같은데 일반적으로 같은 구조를 가진 약들은 유사한 부작용

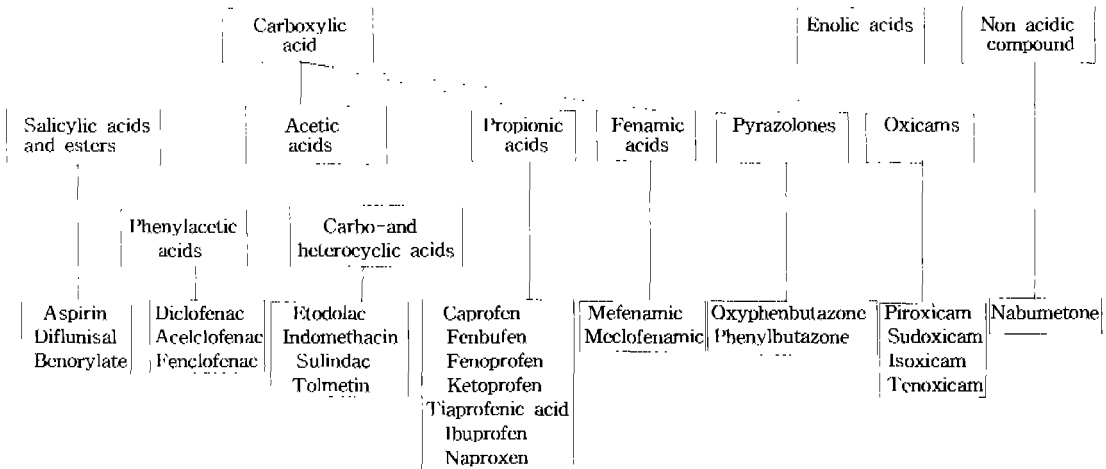


Fig. 1. The classification of NSAIDs by chemical class.

을 가지는 경향이 있으며, 효과가 없어 교체할 경우에는 다른 부류의 약으로 바꾸는 것이 좋다고 추천되기도 하나, 실제 임상에서 처방을 할 때에는 화학적 분류가 뚜렷한 의미를 가지지 못한다. 왜냐하면 같은 군에 속하는 약물간에도 효과(ibuprofen과 ketoprofen)나 부작용(indomethacin과 sulindac)에서 현저한 차이가 있을 수 있으며, 나아가 특정 질환에서 특정 군의 약물들이 더 효과적이라는 증거가 없기 때문이다. 화학적 구조에 의한 분류가 가지는 그 유용성의 제한 때문에 실제 임상에 도움이 되는 약역학적인 약물의 반감기를 기준으로 NSAIDs를 분류하기도 한다(표 1). 약물의 반감기는 복용 횟수, 유효농도 도달시간, 체내 축적의 위험 등에 영향을 주는 중요한 요소이다. 약물의 반감기에 따라 투여 횟수가 달라지는데 단기작용 약물은 하루에 세 번 내지 네 번, 장기작용 약물은 하루에 한 번 내지 두 번을 처방하게 된다.

최근에는 COX 비(COX-2/COX-1 ratio)에 따라 분류하기도 하는데 COX 선택성과 효과, 부작용 등을 어느 정도 비교, 예측할 수 있다는 장점이 있다.

Table 1. The classification of NSAIDs by half-lives

Short (<6 hours)		Long (>12 hours)	
NSAIDs	Half-life(hours)	NSAIDs	Half-life(hours)
Aspirin	0.25	Azapropazone	15.0
Diclofenac	1.1	Carprofen	12.0
Etolodolac	6.0	Diflunisal	13.0
Fenoprofen	2.5	Fenbufen	11.0
Flufenamic acid	1.4	Nabumetone	26.0
Flurbiprofen	3.8	Naproxen	14.0
Ibuprofen	2.1	Oxaprozin	58.0
Indomethacin	4.6	Phenylbutazone	68.0
Ketoprofen	1.8	Piroxicam	57.0
Mefenamic acid	2.0	Salicylate	2.0-15.0
Piprofen	3.8	Sulindac	14.0
Suprofen	2.5	Tenoxicam	60.0
Tolmitin	1.0	Meloxicam	20
Tiaprofenic acid	3.0	Cerecoxib	11.2

NSAIDs의 작용 기전

NSAIDs의 주요 작용 기전은 arachidonic acid 대사에서 COX를 억제하여 프로스타글란딘의 합성

을 억제하는 것이다(그림 2, Vane, 1971). 프로스타글란딘은 국소적으로 염증을 유발하는 효과가 있어 홍반, 부종, 발열, 백혈구에 대한 화학주성, 혈관 투과성의 증가를 매개한다. 한편 프로스타글란딘은 염증을 매개할 뿐 아니라 여러 가지 생리적인 역할도 수행하는데, 예를 들면 위 점막에서의 점액분비를 촉진하고 산 분비를 억제하며, 위 식도 괄약근의 긴장을 유지시키며, 신 혈관에 작용하여 신 혈류량을 유지하고 자궁의 수축을 촉진하는 것 등이다. 따라서 NSAIDs는 프로스타글란딘을 억제하기 때문에 항염효과가 있는 동시에 생리적인 기능도 함께 억제하므로 위 장관 부작용 및 신독성 등의 여러 가지 부작용을 발생시키는 원인이 되기도 한다.

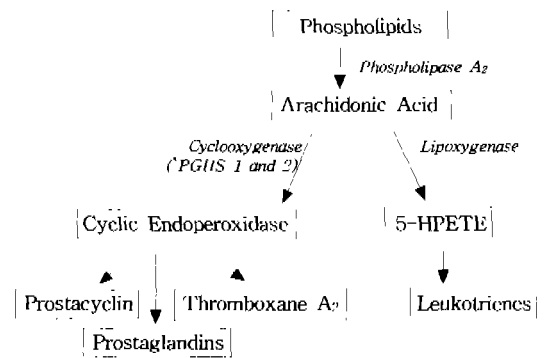


Fig. 2. Pathways depicting the synthesis of prostaglandins and leukotrienes, derived from membrane phospholipids.

*PGHS-1 and 2: prostaglandin II synthase-1 and -2

여러 종류의 NSAIDs는 비슷한 효과에도 불구하고 각각에 따라 그 부작용의 양상이나 정도에 차이가 있는데, 이는 최근 COX에는 두 가지의 이성체가 있다는 것이 알려진 후에 그 이유가 명백해졌다. COX의 두 가지 이성체를 각각 COX-1과 COX-2로 명명하였는데, COX-1은 세포내에 정상적으로 존재하면서 housekeeping(constitutive) 프로스타글란딘, 즉 신기능, 위점막의 보호와 분비 기능, 혈소판의 응집과 관련된 프로스타글란딘들을 생산하는데 관여하고, COX-2는 정상세포에는 소량 존재하다가 염증반응이 생기면 IL-1, TNF, lipopolysaccharide, mitogen 등에 의해 그 생산이 유도(inducible)되어 inflammatory 프로스타글란딘

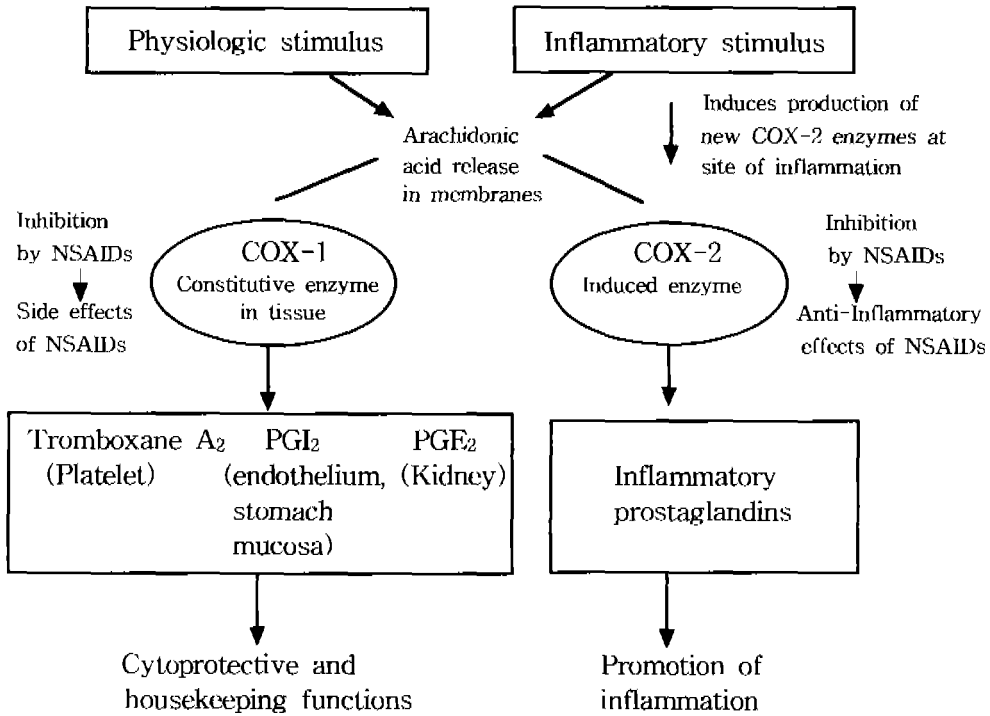


Fig. 3. The action mechanism of COX-1 and COX-2.

Table 2. Comparison of COX-1 and COX-2

Parameter	COX-1	COX-2
Regulation	usually constitutive	inducible
Function	cellular housekeeping	inflammatory Rx.
Distribution	stomach, uterus, liver, kidney, testes, etc.	most of tissues
Mediators	TXA ₂ (platelet), PGI(stomach, vessel), PGE ₂ (stomach, kidney)	macrophage PGE ₂ (inflammation)
Relative size of active site	smaller	larger
Effect of aspirin on COX activity	inhibited	not affected

이 증가하는데 기여한다(그림 3, 표 2, Ronald와 Spangler, 1996). 한편, 과거 NSAIDs 사용시 나타나는 위장 장애, 신독성, 혈소판 기능 억제 등의 부작용은 COX-1 억제에 따른 결과이며, 항염작용은 COX-2 억제로 인해 이루어짐이 확인되었다. 따라서 생리적 기능을 수행하는 COX-1에는 영향을 미치지 않으면서 염증반응시 특이하게 유도되는 COX-2를 선택적으로 억제하면 항염효과를 유지하면서 부작용을 없앨 수 있다. 이미 개발되어 사용되고

있는 NSAIDs에 대해서 COX-1과 COX-2 각각의 억제효과를 측정하여 그 비(COX-2/COX-1 ratio)를 구하고, 이를 이용하여 부작용을 예측하거나(Garcia-Rodriguez와 Jick, 1994; Langman 등, 1994), 또, 실제로 위점막에 생기는 부작용 정도와 이를 비교하는 연구들이 활발하다(Mitchell 등, 1994). 대개 위장관 부작용의 정도는 COX-2의 선택적 억제 정도와 상관관계가 있으나, 그 외 다른 부작용들은 그 관계가 명확하지 않다. 또한 최근 COX-2의 선

택적 억제제로 개발된 rofecoxib나 cerecoxib 등이 이론적으로는 위장 장애나 기타 다른 부작용이 없어야 되지만 실제로는 그 정도가 약할 뿐 전혀 없는 것은 아니다. 한편, 류마티스 관절염 환자의 활막에서는 COX-2의 증가뿐만 아니라 COX-1 역시 비슷한 정도로 증가되어 있어, COX-2 외에 COX-1도 염증반응에 일부 작용한다고 생각된다. 어쨌든, COX-2 선택 억제제의 효과와 부작용에 대한 현재까지의 연구 결과를 정리하면 다른 NSAIDs와 비교하여, 항염효과는 비슷하면서 위장관 부작용은 월등히 적어서 장기적인 사용에 따른 안정성이 확인된다면 NSAIDs 역사에서 중대한 전환점이 된다고 해도 과언은 아닐 것이다. 그러나 COX를 억제하는 정도와 항염효과는 반드시 일치하지 않는데 이는 NSAIDs의 프로스타글란딘 합성억제라는 주작용 이외에도 다른 기전이 관여하기 때문이다(표 3, Brooks와 Day, 1991).

Table 3. Processes influenced by NSAIDs

Prostaglandin production
Leukotriene synthesis
Superoxide generation
Lysosomal enzyme release
Neutrophil aggregation and adhesion
Cell-membrane function
Enzyme activity(NADPH oxidase, phospholipase C)
Transmembrane anion transport
Oxidative phosphorylation
Uptake of arachidonate
Lymphocyte function
Rheumatoid factor production
Cartilage metabolism

NSAIDs의 효과

1. **진통효과** : 중추신경계를 통해 진통효과를 발휘하는 마약 종류와는 달라 NSAIDs는 말초신경을 통해 효과를 나타내는 것으로 생각되어지고 있다. 항염효과를 위한 용량보다 훨씬 낮은 용량으로 진통효과를 달성할 수 있으며 급·만성의 통증 조절을 위해 흔히 사용된다.

2. **해열효과** : 시상하부에서 발열성 프로스타글란

딘을 억제함으로써 해열 효과를 나타내는데 진통효과를 나타내는 비슷한 용량에서 목적을 달성할 수 있다.

3. **항염효과** : 위에서 언급한 바와 같이 가장 주된 효과로 COX 효소의 억제를 통한 프로스타글란딘 합성의 억제가 주된 기전이다. Aspirin을 비롯한 여러 NSAIDs의 항염효과 정도는 개인에 따라 그 반응이 매우 다양하여 그 차이를 비교하기 힘들다. 현재까지는 어느 한 약물이 효과 면에서 타 약제에 비해 월등하다고 알려진 것은 없으나 가장 먼저 사용한 aspirin의 위장관 부작용 때문에 다른 NSAIDs들이 많이 선택되어 사용되고 있다. NSAIDs는 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 통풍 등과 같은 염증성 관절염의 경우에 특히 널리 사용되고 있는데 통풍이나 척추병증에서는 경험적으로 indomethacin이 선호되나 확실한 근거가 있는 것은 아니다. 류마티스 관절염에서는 지속되는 염증을 완화시키기 위해 NSAIDs의 사용이 필수적인데 NSAIDs는 임상적으로 관절의 통증, 뻣뻣함, 부종을 감소시키고 acute phase reactant와 류마티스 인자의 역가를 저하시키지만 염증의 근본원인을 억제하지 못하기 때문에 지속적으로 사용하여도 관절 파괴를 막을 수는 없다. 비염증성 관절염인 골관절염에서도 NSAIDs가 자주 사용되는데 진통제인 acetaminophen을 사용한 경우에도 NSAIDs를 사용한 경우와 효과가 비슷하였다는 보고가 있으며, 실제로 일부 골관절염 환자들은 특정 NSAIDs 약물에 우수한 치료효과를 얻기도 하는데 이런 차이의 원인은 아직 불명확하다. 그 외에도 통풍을 비롯한 각종 관절염, 점액낭염(bursitis), 인대염(tendinitis)에서도 NSAIDs는 널리 사용된다.

4. **혈소판 기능에 대한 효과** : NSAIDs는 혈소판의 COX를 억제하여 thromboxan A₂ 생성을 감소시켜서 혈소판 응집작용을 억제한다. Aspirin은 COX를 비가역적으로 억제하는데 비해 다른 NSAIDs는 가역적으로 억제하는 것이 다르며 따라서 항응집작용은 aspirin이 훨씬 더 강하다. 따라서 혈관내 혈전 방지를 위해서는 aspirin을 사용하고, 반대로 출혈성 경향이 있거나 수술 예정된 환자에게는 가급적 nonacetylated salicylate를 선택하는 것이 좋다. NSAIDs를 사용 중인 환자는 수술시 출

Table 4. Adverse reactions to NSAIDs

Organ system	Reaction	Incidence
Gastrointestinal	Indigestion	Common (>20%)
	Erosions	
	Peptic ulcer	
	Small and Large bowel ulceration	
Hepatic	Hepatocellular	Rare (<5%)
	Cholestasis	
	Transient rise in serum creatinine	
Renal	Acute renal failure	
	Interstitial nephritis	
	Hyperkalemia	
	Thrombocytopenia	
Haematological	Neutropenia	Rare
	Aplasia	
	Hematologic anemia	
Cutaneous	Photosensitivity	Uncommon(5-20%)
	Erythema multiforme	
	Toxic epidermal necrosis	
Respiratory	Brochospasm	Rare
Central nervous system	Headache	Uncommon
	Dizziness	
	Personality change	
	Aseptic meningitis	

혈성 합병증의 가능성을 줄이기 위하여 수술 전에 복용을 중단하여야 하는데, 반감기가 긴 장기작용 NSAIDs는 7-10일 전에, 단기작용 NSAIDs는 2-3일 전에 중단하여야 한다. 단, 최근 새로 개발된 선택적 COX-2 억제제인 rofecoxib, cercecoxib 등은 치료 용량에서 혈소판의 응집에 영향을 주지 않는다.

NSAIDs의 부작용

NSAIDs의 독작용은 매우 다양하다(표 4). 통상적으로 NSAIDs는 통증이나 염증을 경감시키는데 효과가 있고 비교적 위험성이 적다고 믿고 있어 매우 광범위하고 손쉽게 사용하는 경향이 있으나 실제로는 독작용이 상당하여 어떤 학자는 류마티스 관절염에서 사용하는 질환 조절성 항류마티스 제제(DMARDs)와 비슷한 정도의 위험성을 가진다고 경고한다.

약제사용 후 나타나는 증상, 검사실 소견 그리고 입

원 필요성 등으로 계산되어진 독성 지수(toxicity index)를 비교하여 보았을 때, 위장관 장애 때문에 최근에 사용을 기피하고 있는 indomethacin이 약 2.39인데 비해 nonsalicylate NSAIDs는 1.87~2.90, enteric coated aspirin은 약 0.92라고 보고되어 있다. 한편 여러 연구를 통해 보고되는 각각 NSAIDs의 효과와 독성은 대개 제약회사에서 지원하는 연구 목적에 따른 실험실적인 통계를 의존한 것이기 때문에 편견을 배제할 수 없으므로 각 NSAIDs 상호간의 효과와 독성의 비교는 meta-analysis 등의 방법에 의한 보다 광범위한 분석이 전제되어야 가능할 것으로 생각된다.

1. 위장관 부작용

NSAIDs를 사용할 때 가장 문제가 되는 부작용으로, 소화불량 등 가벼운 증상에서부터 위 미란, 소화성 궤양, 출혈, 천공까지 다양하다. 외국 통계에 의하면 NSAIDs를 사용한 사람의 25%에서 상부 위장관 증상을, 10-15%에서 설사 등 하부 위장관 증상을 보였고, NSAIDs를 사용하지 않은 사람

들에 비해 위장관 천공의 위험성은 3~4배, 위장관 부작용으로 인한 입원이나 사망의 위험성은 5배나 높은 것으로 보고되고 있다. NSAIDs로 인한 위장관 부작용을 줄이기 위해서 필요한 사항들로는 첫째, NSAIDs의 사용을 줄이는 것이다. 특히 단순히 통증을 경감시키거나 해열을 목적으로 할 때에는 가급적 NSAIDs가 아닌 acetaminophen과 같은 다른 진통제나 해열제를 사용하는 것이 바람직하다. 둘째, 부작용의 발생 정도는 NSAIDs 투여 용량과 관계가 있으므로 반드시 사용해야 하는 경우에는 가능한 최소한의 용량을 사용하여야 한다. 셋째, 위장관 부작용이 발생할 위험이 높은 환자 군(표 5)을 미리 발견하는 것이 중요하다. 그리고 고 위험군에 속한 환자에게 약물을 처방할 때에는 부작용을 예방할 수 있는 치료를 병행하는 것이 바람직하다.

NSAIDs로 인한 위장관 독성은 프로스타글란딘 생성 억제제가 중요한 요인이므로 프로스타글란딘 유도체인 misoprostol을 예방 목적으로 같이 투여하면 위·십이지장 궤양의 발생을 감소시킬 수 있다(Kim과 Graham, 1994). 그러나 제산제, cimetidine, ranitidine 제제는 십이지장 궤양의 예방에는 효과적이나 위궤양을 예방하는 데는 효과가 없는 것으로 알려져 있다. 최근에 고용량의 famotidine이나 omeprazole을 NSAIDs와 함께 사용하면 십이지장 궤양뿐 아니라 위궤양의 발생 억제에도 유효하다는 보고가 있어 misoprostol을 사용하지 곤란한 환자에게는 대안이 될 수가 있을 것으로 생각된다(Taha 등, 1997). H₂ 차단제들이 NSAIDs로 인한 소화성 궤양의 치료에 유효하다는 것은 명백하기 때문에 소화성 궤양이 이미 생겼을 때는 기존의 방법과 동일하게 치료하는데, 이때 가능하다면 NSAIDs 투여를 중지하여야 하지만 불가피하게 계속하여 사용해야 하는 경우에는 궤양 치료제를 보다 오랫동안 투여하여야 한다.

Helicobacter pylori 감염과 NSAIDs로 인한 궤양과의 연관성은 아직 불명확하지만 *H. pylori* 감염이 NSAIDs로 인한 궤양 발생을 증가시키지는 않는 것 같다. 그러나 NSAIDs를 사용하는 환자에서 *H. pylori* 감염이 동반되었을 때에는 균을 박멸할 것을 권고하고 있다(Malfertheiner와 Labenz, 1998).

새로 개발된 COX-2 선택 억제제는 그 동안의 임상 결과, 투약 후 호소하는 위장관 증상과 내시경으로 확인한 결과 모두에서 위장관 부작용 다른 비선택적인 NSAIDs에 비해 훨씬 적게 나타났다.

2. 간장 부작용

NSAIDs로 인해 간독성이 발생하는 경우는 흔치 않으며, 일시적으로 경한 정도의 간기능 수치 상승을 보이는데 대부분 투약을 계속하여도 무방하다. 매우 드물게 급성 간손상이 보고되고 있으며(발생률 3.7/100,000), 류마티스 관절염 환자에게 투약하는 경우 골관절염 환자에게 사용하는 경우보다 약 10배정도 위험성이 더 높다. 간독성을 가지는 타 약제와 NSAIDs를 병용 투여할 경우에는 간손상의 위험이 증가하므로 주의하여야 하고, 여러 NSAIDs 중 sulindac이 간손상의 위험성이 가장 높다고 한다(Rodriguez 등, 1994). 간손상은 NSAIDs 사용 후 비교적 초기에 잘 생기므로 투여 시작 후 4~8주에 간기능 검사를 실시하고 이후 매 3~6개월마다 추적 검사하는데 간효소 수치가 3배 이상 증가하면 투약을 중단한다.

3. 신장 부작용

정상적인 신장기능을 가진 환자에서는 신 혈류량을 유지하는데 프로스타글란딘이 중요하지 않으나 기존의 신장질환이 있거나 체액량이 감소된 환자, 간질환이 있는 경우, 그리고 이뇨제를 사용 중인 환

Table 5. Risk factors for NSAIDs-induced gastroduodenal ulcer diseases

Elderly people(>60 years old)
History of peptic ulcer disease, with or without NSAIDs
Higher dosage of NSAIDs
Previous use of antacids, H ₂ -blocker, or omeprazole for GI symptoms, with or without NSAIDs
History of abdominal pain of unclear etiology, with or without NSAIDs
Extent of inflammatory disease for which NSAIDs are prescribed
Concomitant corticosteroid use

Table 6. Interactions between NSAIDs and other drugs

Drug affected	NSAIDs implicated	Effects
Pharmacokinetic		
<i>NSAIDs affecting other drug</i>		
Oral anticoagulants	Phenylbutazone Oxyphenbutazone Azapropazone	warfarin 대사 방해 항응고제 작용 증대
Lithium	Probably all NSAIDs	lithium의 신장 배설 방해 혈청 lithium 농도 상승, 독성 증가
Oral hypoglycemic agents	Phenylbutazone Azapropazone Oxyphenbutazone	sulphonylurea 대사방해로 반감기 증가, 저혈당 위험도 상승
Phenytoin	Phenylbutazone Oxyphenbutazone Other NSAIDs	phenytoin 대사방해로 혈중 농도 상승, 독성 증가 phenytoin의 혈장 단백 결합 방해로 활성형 phenytoin 증가
Sodium valproate	Aspirin	valproate 대사방해로 혈장농도상승
Digoxin	All NSAIDs	digoxin대사방해로 혈장 농도 증가와 독성 증가
Aminoglycoside	All NSAIDs	aminoglycoside 대사방해, 혈중농도 상승
<i>Other drugs affecting NSAIDs</i>		
Antacids	Indomethacin Other NSAIDs	Aluminium-containing antacids는 indomethacin 흡수 방해 Sodium bicarbonate 는 indomethacin 흡수 증가
Probenecid	Probably all NSAIDs	NSAIDs의 대사와 제거를 방해
Caffeine	Aspirin	aspirin 흡수 증가
Cholestyramine	Naproxen and probably other NSAIDs	Anion exchange resin의 NSAIDs 결합으로 흡수 방해
Metoclopramide	Aspirin NSAIDs	migraine으로 aspirin복용시 흡수증가
Pharmacodynamic		
<i>NSAIDs affecting other drug</i>		
Antihypertensive agents: β-blockers diuretics	Indomethacin Other NSAIDs	신장과 혈관의 prostaglandin합성방해로 고혈압 억제 효과 감소 이뇨효과 감소로 심부전 악화
Anticoagulants	All NSAIDs	위장관 점막 손상과 혈소판 응집 방해로 위장관 출혈 위험도 증가

자에서는 신장내 프로스타글란딘의 역할이 커져 이
런 환자들에게 NSAIDs를 사용하는 경우 신장 부작
용의 위험이 높아진다(Venturini 등, 1998).

Nonacetylated salicylate나 sulindac은 비교
적 신장에 대한 부작용이 적은 약으로 알려져 있고
fenopropfen은 과민반응에 의한 급성 간질성 신염
을 드물게 일으키는 것으로 보고되어 있다(Kelly
등, 1997).

4. 과민성 반응

천식이 있는 일부 환자, 특히 혈관 운동성 비염,
천식, 비강 폴립을 동시에 가진 환자에서 aspirin이
나 NSAIDs는 급성 천식 발작을 유발할 수도 있다.
이런 과민성 반응을 보이는 환자들은 다른 NSAIDs
에 교차 과민반응을 보일 수 있으므로 NSAIDs의 사
용을 피하여야 하는데 이런 경우 acetaminophen이
나 nonacetylated salicylate의 사용이 추천되나 위

협성이 전혀 없는 것은 아니다.

5. 혈압의 상승

NSAIDs 사용시 보통 5-10 mmHg 정도의 혈압 상승을 초래하는데 특히 고혈압이 있던 환자에서 혈압 상승효과가 잘 나타나기 때문에 기존의 혈압강화제로 잘 조절되고 있던 환자도 수시로 혈압을 측정하는 것이 필요하다. 약물 상호작용으로 혈압강화제의 효과를 감소시킬 수 있는데, 베타 차단제에 대한 길항 작용이 가장 크고 칼슘 차단제에 대한 영향이 가장 적다(Polonia, 1997). 따라서 NSAIDs 사용으로 인해 혈압조절에 문제가 있을 때는 우선적으로 칼슘 차단제의 사용을 고려할 수 있다.

6. 기타 드문 부작용

드물게 백혈구 감소증, 혈소판 감소증 등이 보고되며 특히 phenylbutazone의 경우 재생불량성 빈혈과 관련이 있다. indomethacin의 경우 두통, 현훈, 심방 등의 중추신경계 부작용이 보고되며 노인 환자에서 ibuprofen이나 naproxen을 복용한 경우도 이외 유사한 증상을 나타낼 수 있다. 루푸스 환자에서 ibuprofen, sulindac, naproxen이 드물지만 aseptic meningitis를 일으키기도 한다. 발진, 고정양진, 광과민증에서 다형홍반 등 다양한 피부 증상들이 보고되고 그 외에도 드물게 혈관염, 폐부종 등이 보고되기도 한다(O'Brien 등, 1984).

약물 상호 반응

NSAIDs는 매우 광범위하게 처방되기 때문에 동시에 사용하는 타 약제와의 약물 상호작용을 반드시 고려하여야 하는데 이것 역시 개인마다 차이가 있다. 대부분의 NSAIDs는 혈장 단백과 견고하게 결합하기 때문에 타 약제와 혈장 단백질의 결합에 장애를 초래하여 병용하는 약제들의 활성도나 독성을 증가시킬 수 있고, 또 다른 약제의 대사나 배설에 영향을 주어 약물의 효과에 영향을 줄 수 있다(표 6, Brooks와 Day, 1991). 따라서 다른 약제와 NSAIDs를 같이 사용해야하는 경우 약제 선택에 유의하고, 각 약제들의 부작용이 나타나는지 주의 깊

게 관찰하는 것이 필요하다.

NSAIDs의 실제적인 사용할 때 고려사항

현재 시판되고 있는 NSAIDs의 수는 매우 많아서 실제로 처방할 때 어떤 약제를 선택할 것인가 하는 문제는 간단하지 않으며 또 정답도 없는 실정이다. 그러기에 NSAIDs를 처방할 때 의사의 경험이나 선호도에 의해 선택되는 경우가 많은데 반드시 다음과 같은 사항을 고려하여야 한다(Pollison, 1996).

첫째로, 효능을 고려한다. 현재 특정 NSAIDs가 다른 약에 비해 효과가 월등하다고 입증되어진 바가 없고 각 약제에 따라 개인차가 매우 크므로 투약 후에 환자의 반응을 관찰하여 효과 여부를 판정하는 것이 필요하다. 여러 연구를 종합하면 여러 가지 NSAIDs를 병합하여 사용하는 것은 효과 면에서는 도움이 되지 않고 오히려 독성을 가중시키는 결과를 보이므로 한가지 NSAIDs를 사용하는 것을 원칙으로 하고 있으며 필요에 따라 acetaminophen은 추가할 수 있다. 효과를 판정할 때에도 질환에 따라 조금씩 다를 수 있는데 류마티스 관절염에서는 선택한 약제가 부작용이 문제가 되지 않을 때는 용량을 점차적으로 증가시켜 보는 것이 좋으나 골관절염에서는 상용량에서 효과가 불확실하면 다른 약제로 바꾸는 것을 추천하고 있다.

둘째로, 부작용을 고려해야 한다. NSAIDs는 공통적으로 가지는 부작용 이외에도 각각의 약제가 가지는 특이한 부작용이 알려져 있는데 예를 들면 indomethacin은 두통, mcllofenamic acid는 설사, phenylbutazone은 무과립구증을 보일 수 있는 것 등이다. 부작용을 고려할 때 약제 고유의 부작용 뿐 아니라 치료 질환에 따른 부작용도 고려하여야 하는데 예를 들면 류마티스 관절염에서 NSAIDs를 사용할 때는 골 관절염에서보다 부작용이 많고 홍반성 루푸스에서 ibuprofen 사용은 뇌막염 증세를 일으킬 수 있는 것 등이다. 나이가 많은 노인에서 NSAIDs 사용은 특별한 주의가 필요하며 신장기능의 저하가 의심되는 경우에는 sulindac이나 nonacetylated salicylate가 추천된다. Aspirin에 알러지가 있는 천식 환자에서는 다른 NSAIDs도 천식을 유발할 가

능성이 있으므로 주의하여 사용하고, 타 약제와 NSAIDs를 같이 사용하는 경우 여러 가지 약제 상호작용이 생기므로 상황에 따라 약 용량을 증감하여야 한다.

셋째, 약물의 투여 간격을 고려한다. 약제의 투여 횟수는 약물의 반감기에 따라 결정되는데 오랫동안 복용해야 하는 환자나, 학생, 사회활동 등으로 자주 복용하기 곤란한 환자들은 대체로 하루에 한 번 내지 두 번 투약하는 것이 순응도가 높다. 그러나 환자에 따라서는 오히려 자주 투여하는 것이 통증을 감소시키는데 더 효과적일 수 있으므로 반드시 적은 횟수를 투여하기보다는 통증을 잘 조절할 수 있는 간격으로 투여하는 것이 순응도가 가장 높다. 다시 말해 통증이 잘 조절되면서도 환자가 편리하게 복용할 수 있는 약제를 선정하는 것이 좋다.

넷째, 비용을 고려한다. 아스피린이 가장 저렴하고 약제에 따라 가격의 차이가 많으며 특히 최근에 개발된 약들은 대체로 고가인데 가격이 비싸다고 모든 환자에 가장 적절한 약이라고는 할 수는 없다.

결론적으로 NSAIDs는 그 효능이 대체로 비슷하지만 개인마다 많은 차이를 보이므로 약제의 부작용, 환자의 질병 상태, 나이, 병용하고 있는 약물, 가격 등을 고려하여 각각의 환자에게 가장 적절한 약을 선택하되 가장 편리하게 복용할 수 있도록 도와주는 것이 중요하다고 하겠다.

참 고 문 헌

- Brooks PM, Day RO: Nonsteroidal antiinflammatory drugs-Differences and similarities. *N Engl J Med* 324: 1716-1725, 1991.
- Bruno K, Graft P: Nonsteroidal antiinflammatory drugs: Influence of extracellular pH on biodistribution and pharmacological effects. *Biochem Pharmacol* 27: 525-530, 1978.
- Dudley-Hart F, Huskisson EC: Nonsteroidal antiinflammatory drugs: Current status and rational therapeutic use. *Drugs* 27: 232, 1984.
- Garcia-Rodriguez LA, Jick H: Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Lancet* 343: 769-772, 1994.
- Kelly WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB: *Textbook of rheumatology*, 5th ed., Philadelphia, W.B. Saunders, 707-740, 1997.
- Kim JG, Graham DY: Misoprostol Study Group. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric or duodenal ulcer in arthritis patients receiving chronic NSAID therapy. *Am J Gastroenterol* 89: 203-207, 1994.
- Klippel JH, Dieppe PA: *Rheumatology*, 2nd edition, Philadelphia, Mosby, 3.5.1-3.5.4, 1997.
- Langman MJS, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RFA, Murphy M, et al.: Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Lancet* 343: 1075-1078, 1994.
- Malfertheiner P, Labenz J: Does *H. pylori* status affect nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal pathology? *Am J Med* 104(3A): 35S-40S, 1998.
- Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR: Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibition of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci* 90: 11693-11697, 1994.
- O'Brien WM, Bagby GF: Rare adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs (pts I and II). *J Rheumatol* 12: 12-20, 347-353, 1984.
- Pollison R: Nonsteroidal antiinflammatory drugs: Practice and theoretical considerations in their selection. *Am J Med* 100(suppl 2A): 31S-36S, 1996.
- Polonia J: Interaction of antihypertensive drugs with antiinflammatory drugs. *Cardiology* 88(Suppl 3): 47-51, 1997.
- Rodriguez LAG, Williams R, Derby LE, Dean AD, Jick H: Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 154: 311-316, 1994.
- Ronald S, Spangler: COX1/COX2 specificity and NSAID safety. *Arthritis Rheum* 26: 436-447, 1996.
- Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ,

- Trye PN, Cottrell J, Mann SG, et al.: Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 334: 1435-1439, 1997.
- Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. *Nature* 231: 232-235, 1971.
- Vane JR, Botting RM: New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 44: 1-10, 1995.
- Venturini CM, Isakson P, Needleman P: NSAID-induced renal failure: a brief review of the role of cyclooxygenase isoforms. *Curr Opin Nephrol* 7(1): 79-82, 1998.